

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 11-001487

(43)Date of publication of application : 06.01.1999

(51)Int.Cl.

C07F 9/655  
A01N 57/16  
A23K 1/16  
A23L 3/3553  
A61K 7/00  
A61K 7/36  
A61K 31/665  
A61K 31/665

(21)Application number : 09-153972

(71)Applicant : SHOWA DENKO KK

(22)Date of filing : 11.06.1997

(72)Inventor : SUZUKI MASAHIRO  
TSUZUKI SATOSHI

## (54) ZINC SALT OF L-ASCORBIC ACID 2-PHOSPHATE AND ITS PRODUCTION

### (57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To produce a new compound, having an excellent solubility, good stability even under weak acidic conditions, antimicrobial effects and useful as a cosmetic, a pharmaceutical preparation, an agricultural formulation, an animal drug formulation, a food, a feed, etc.

SOLUTION: This zinc salt of L-ascorbic acid 2-phosphate and its hydrate salt. The compound is obtained by carrying out a chemical reaction of, e.g. a salt other than zinc of L-ascorbic acid 2-phosphate (e.g.  $\text{Ap}_2\text{Mg}_3$  when the L-ascorbic acid 2-phosphate is represented by Ap) as a raw material with an element such as Mg or substituting the element with zinc element by ion exchange, etc. The reaction can be combined with a purifying method. In the zinc salt of the L-ascorbic acid 2-phosphate and its hydrate salt,  $\geq 95\%$  based on the total charges of cations are preferably derived from zinc and  $\geq 95\%$  based on the total charges of anions are preferably derived from L-ascorbic acid 2-phosphate.

### LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 25.04.2002

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number] 3772468

[Date of registration] 24.02.2006

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

\* NOTICES \*

JPO and NCIPi are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.\*\*\* shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

CLAIMS

[Claim(s)]

[Claim 1] L-ascorbic acid-2-phosphoric-acid zinc salt.

[Claim 2] Hydrate salt of L-ascorbic acid-2-phosphoric-acid zinc salt.

[Claim 3] L-ascorbic acid-2-phosphoric-acid zinc salt according to claim 1 or 2 95% or more of all the charges of a cation are the zinc origins, and whose 95% or more of all the charges of an anion are the L-ascorbic acid-2-phosphoric-acid origins.

[Claim 4] How to manufacture L-ascorbic acid-2-phosphoric-acid zinc salt according to claim 1 or 3 by permuting salts other than the zinc of a L-ascorbic acid-2-phosphoric acid by zinc salt.

[Claim 5] The manufacture approach of the L-ascorbic acid-2-phosphoric-acid zinc salt according to claim 4 characterized by using the ion exchange.

[Claim 6] The constituent which contains L-ascorbic acid-2-phosphoric-acid zinc salt according to claim 1 to 3 as an active principle.

[Claim 7] The constituent according to claim 6 whose constituent is at least one chosen from cosmetics, physic pharmaceutical preparation, agricultural-chemicals pharmaceutical preparation, animal drug pharmaceutical preparation, food, and feed.

[Claim 8] The vitamin-C agent which contains L-ascorbic acid-2-phosphoric-acid zinc salt according to claim 1 to 3 as an active principle.

[Claim 9] The supply approach of the vitamin C characterized by blending L-ascorbic acid-2-phosphoric-acid zinc salt according to claim 1 to 3 with either cosmetics, physic pharmaceutical preparation, agricultural-chemicals pharmaceutical preparation, animal drug pharmaceutical preparation, food or feed at least, and medicating a man or an animal.

[Claim 10] L-ascorbic acid-2-phosphoric-acid zinc salt according to claim 1 to 3 is blended with either cosmetics, physic pharmaceutical preparation, agricultural-chemicals pharmaceutical preparation, animal drug pharmaceutical preparation, food or feed at least, and they are antibacterial, preservation from decay, deodorization, or the approach of advancing and using it for either of the prevention at least.

[Translation done.]

JPO and NCIPJ are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

## DETAILED DESCRIPTION

### [Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Field of the Invention] This invention relates to new L-ascorbic acid-2-phosphate, its manufacture approach, its usage, etc. Furthermore, it is related with the \*\* L-ascorbic acid-2-phosphoric-acid zinc salt which solubility and stability were raised by L-ascorbic acid-2-phosphate, and pH at the time of the dissolution did not incline toward alkalinity in detail, and had antibacterial [ with one ] and its hydrate salt (the following, as long as there is no notice, it is indicated as "L-ascorbic acid-2-phosphoric-acid zinc salt" including hydrate salt), those manufacture approaches, and those usages. Stable L-ascorbic acid-2-phosphoric-acid content pharmaceutical preparation (for example, cosmetics, physis pharmaceutical preparation, agricultural-chemicals pharmaceutical preparation, animal drug pharmaceutical preparation, food, feed, etc.) can be obtained by using this salt also with the acescence which raised solubility, stability, and antibacterial (it preserves from decay and deodorizes, and it advances and properties, such as the prevention effectiveness, are included).

[0002]

[Description of the Prior Art] L-ascorbic acid (vitamin C) has much operations, such as peroxy lipid control, promotion of collagen formation, melanogenesis delay, and immunity functional enhancement, it is used by fields, such as physis, agricultural chemicals, an animal drug, food, feed, and cosmetics, for those purpose from the former, and many pharmaceutical preparation containing L-ascorbic acid is marketed. However, L-ascorbic acid has not acquired the effectiveness of vitamin C enough, even if stability with the passage of time is bad and not necessarily uses these pharmaceutical preparation. Then, 2 which is easy to receive oxidization in order to improve stability, the derivative (for example, JP,5-117290,A) which glycosylated the enediol section hydroxyl group of the 3rd place, the derivatives (for example, JP,52-18191,B, JP,2-279690,A, etc.) which carried out phosphorylation are proposed. However, L-ascorbic acid-2-glycoside salts are in the living body (especially Homo sapiens) compared with L-ascorbic acid-2-phosphate. While the conversion to L-ascorbic acid is slow and there is no immediate effect nature, it has the serious fault of being hard to acquire sufficient vitamin-C effectiveness.

[0003] Although L-ascorbic acid-2-phosphate has immediate effect nature and it is easy to acquire sufficient vitamin-C effectiveness, the L-ascorbic acid-2-phosphate known conventionally is Mg salt, calcium salt, Na salt, etc., and it is difficult to be unable to say that the L-ascorbic acid-2-magnesium phosphate salt which was excellent in stability among these salts has sufficiently high solubility, but to prepare the water solution of 30% or more of concentration. A calcium salt is hardly dissolved in water. Moreover, although the L-ascorbic acid-2-sodium phosphate salt with which solubility has fully been improved can obtain the water solution of about 30% of concentration easily, there is no stability like this magnesium salt. Moreover, the alkalinity before and behind 8-10 was presented, and as for pH at the time of the dissolution, any [ these ] salt had the fault to which stability falls, when pH was prepared to the acescence. Although the above L-ascorbic acid derivatives are proposed, solubility is excellent and L-ascorbic acid-2-phosphate stable enough is not yet obtained with the acescence. When obtaining a salt generally, neutralization of an acid and a base is used in many cases. However, a L-ascorbic acid-2-phosphoric-acid solution shows strong acidity, and since it is instability, in manufacture of the industrial scale of L-ascorbic acid-2-phosphate, such an approach is disadvantageous.

[0004]

[Problem(s) to be Solved by the Invention] This invention is offering the L-ascorbic acid-2-phosphoric-acid zinc salt with which it excelled in solubility and stability's has been enough improved also under the acescence and which is L-ascorbic acid-2-phosphate. Furthermore, it is also offering this salt having antibacterial effectiveness. Moreover, it is using for the approach of manufacturing L-ascorbic acid-2-phosphoric-acid zinc salt, cosmetics, physis pharmaceutical preparation, agricultural-chemicals pharmaceutical preparation, animal drug pharmaceutical preparation, food, feed, etc., and offering an operation, antibacterial and preservation from decay, deodorization, or the approach of advancing and heightening the prevention effectiveness etc. of vitamin C.

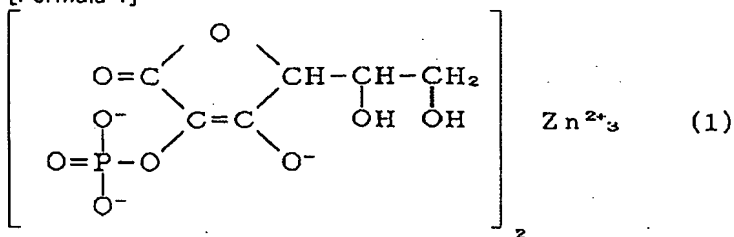
[0005]

[Means for Solving the Problem] As a result of this invention persons' inquiring wholeheartedly in view of an above-mentioned situation, the stability under solubility and the acescence is improved enough, and the L-ascorbic acid-2-phosphoric-acid zinc salt which was not known conventionally is antibacterial (preservation from decay) further. It found out that it was a compound having effectiveness. Although the manufacture approach of the compound of this invention has the manufacture approach using the ion exchange etc., the manufacture approach which combined them and other purification methods if needed by using for example, fusibility L-ascorbic acid-2-phosphate as a raw material, it is not limited to these.

[0006]

[Embodiment of the Invention] if a L-ascorbic acid-2-phosphoric acid is expressed as Ap -- the zinc salt of this invention -- Ap<sub>2</sub> Zn<sub>3</sub> it is . The structure is as the following formula (1).

[Formula 1]



\* Ap2 Zn3 It is white powder and can obtain as an anhydride or hydrate salt. Hydrate salt is Ap2 Zn3. It is considered [hydrate Ap2 Zn3 and nH2 O.

[0007] The L-ascorbic acid-2-phosphoric-acid zinc salt of this invention and its hydrate salt are desirable, and 95% or more of all the charges of a cation are the zinc origins, and 95% or more of all the charges of an anion are the L-ascorbic acid-2-phosphoric-acid origins. Therefore, in it, it is Ap2 Zn3 that an above-mentioned cation and an above-mentioned anion should just be contained as the whole quantity. Although other, 1 [ for example, ], sections Ap2 Zn2 Mg in case 95% or more exists etc. exists, the case where it becomes 95% or more as the whole zinc ion is mentioned. The approach the manufacture approach of the L-ascorbic acid-2-phosphoric-acid zinc salt of this invention uses salts other than the zinc of for example, a fusibility L-ascorbic acid-2-phosphoric acid (Ap2 Mg3 etc.) as a raw material, and a chemical reaction or the ion exchange permutes elements, such as Mg, with a zinc element is mentioned. Moreover, these and a purification method are also combinable. As a chemical reaction, it is Ap2 Mg3+3ZnCl2, for example. → There is Ap2 Zn3+3MgCl2 etc. By the manufacture approach using the ion exchange, the fusibility L-ascorbic acid-2-phosphate of a raw material could necessarily be refined, and can also use the L-ascorbic acid-2-phosphate content solution which L-ascorbic acid and phosphorus oxychloride are made to react, for example, is obtained. For example, a cation-exchange column chromatography, an anion-exchange chromatography, etc. can be used for the ion exchange.

[0008] the cation exchange resin (preferably strong cation exchange resin) used as the zinc mold when a cation-exchange column chromatography was used -- a L-ascorbic acid-2-phosphate solution can be dipped in a column and a L-ascorbic acid-2-phosphoric-acid zinc salt water solution can be made to elute the case where an anion-exchange chromatography is used -- an anion exchange resin -- the solution containing L-ascorbic acid-2-phosphate is dipped in a column, and L-ascorbic acid-2-phosphoric-acid ion is made to stick to resin A zinc salt solution is dipped in this and a part for L-ascorbic acid-2-phosphoric-acid zinc salt is isolated preparatively. In addition, when the matter which forms soluble low zinc salt is contained in the L-ascorbic acid-2-phosphate solution added in a column, if it deals with removing them beforehand etc. (for example, in the case of phosphoric-acid ion zinc salt, magnesium salt, etc. are added and precipitate removal is carried out), a column chromatography can be performed more advantageously. What is necessary is just to set up chromatography conditions (temperature, the rate of flow, an addition liquid presentation, concentration, volume, etc.) in consideration of the general matters (viscosity of the scale of a column, the physical characteristic of resin, exchange capacity, separability, and addition liquid, solubility, etc.) in a column chromatography. The powder of L-ascorbic acid-2-phosphoric-acid zinc salt is obtained through organic solvent precipitate etc. from the solution containing the obtained L-ascorbic acid-2-phosphoric-acid zinc remaining as it is or by removing a solvent with spray drying, reduced pressure drying, freeze drying, etc. When obtaining the powder of L-ascorbic acid-2-phosphoric-acid zinc salt using organic solvent precipitate, the zinc salt added in a column by the anion-exchange method will become more [ in purity ] advantageous, if the soluble high salt (they are a zinc chloride, zinc propionate, etc. when using an acetone as an organic solvent) to an organic solvent is used.

[0009] Thus, the obtained L-ascorbic acid-2-phosphoric-acid zinc salt is easy for solubility to be excellent and to prepare 50% or more of water solution. Moreover, the L-ascorbic acid-2-phosphoric-acid zinc salt of this invention is excellent in the bottom of the acescence, or stability, and can obtain the L-ascorbic acid-2-phosphate content constituent with which stability has been enough improved also in such a pH field. Furthermore, the constituent having antibacterial effectiveness (it preserves from decay and deodorizes, and it advances and the prevention effectiveness etc. is included) is also obtained. Moreover, vitamin C can be effectively supplied by medicating people and an animal with a constituent. As such a constituent, there are cosmetics, physic pharmaceutical preparation, agricultural-chemicals pharmaceutical preparation, animal drug pharmaceutical preparation, food, feed, etc. The component of these constituents and the addition of the L-ascorbic acid-2-phosphoric-acid zinc salt added to it are the same as that of the case where the conventional L-ascorbic acid-2-phosphate is used, and are good.

[0010]

[Example] Although the example of this invention is given and being explained in more detail hereafter, this invention is not restricted at all by these examples. At the following examples and the example of a trial, analysis of a L-ascorbic acid-2-phosphoric acid or its ion makes standard the solution (it prepares with a L-ascorbic acid-2-magnesium phosphate salt) containing Ap of concentration known, and is Shodex. IEC It carried out by the HPLC method (it detects by the ammonium acetate 10mM→1M gradient and A265nm) by DEAE-825, and elemental analysis was performed by the ICP emitting-light method, flame spectrophotometry, and the ion chromatography method. Moreover, the commercial reagent was used unless assignment had reagents especially.

[0011] (Example 1) Under nitrogen-gas-atmosphere mind, 10g of L-ascorbic acid was dissolved in the mixed solvent (135ml of water, and pyridine 15g), and it cooled at 0 degree C, and was made pH11.5 with a pottasium hydroxide solution 12% (it is below the same% of the weight). 15g of phosphorus oxychloride was added with the metering pump, keeping solution temperature at 0-5 degrees C. pH was kept at 11.45-11.55 with a pottasium hydroxide solution 12% during addition. After addition termination, after adding gradually to this and stirring 70ml of 1.5M

magnesium chloride solutions for 30 more minutes to it after stirring for 10 minutes at temperature as it is, precipitate was removed by suction filtration.

[0012] Anion-exchange-resin diamond ion which used this solution as OH mold SA It added to 10A (Mitsubishi Kasei, trade name) column 2.5cmφx50cm, and washed by water 1L. The dipping direction was reversed, 250ml of 3M zinc chloride solutions was added by 10 ml/min, and 250ml of eluates was collected. Acetone 1L was gradually added to this, precipitate was collected by suction filtration after stirring for 30 minutes, with the 200ml acetone, it washed 3 times, the vacuum drying was carried out, and 4.3g of powder was obtained. When it dissolved in purified water so that it might be set to 100 ppm, and this powder was analyzed by said HPLC method, the concentration of this solution was 56.7 ppm including Ap. The powder obtained from this contains Ap56.7%. Moreover, when elemental analysis of this powder was performed, they were C:16.2%, H:3.6%, O:50.2%, P:7.0%, Zn:22.3%, Mg:0.1%, Cl:0.4%, and K:<0.1%. From these, this powder is 95% or more of purity as Ap<sub>2</sub> Zn<sub>3</sub> and 10H<sub>2</sub> O.

[0013] (Example 2) Cation-exchange-resin diamond ion SK Sequential addition of 1M sulfuric-acid 1.5L, water 0.5L, 1M zinc-sulfate 1L, and the water 2L was carried out by 20 ml/min at 1B (Mitsubishi Kasei, trade name) column 5cmφx25cm, and resin was used as the zinc mold. Sequential addition of 10% water-solution 0.5L of L-ascorbic acid PM (a L-ascorbic acid-2-magnesium phosphate salt, Showa Denko K.K., trade name) and the water 0.5L was carried out by 10 ml/min, and eluate 1L was brought together in this. The collected eluates were freeze-dried and 52g of powder was obtained. When it dissolved in purified water so that it might be set to 100 ppm, and this powder was analyzed by said HPLC method, the concentration of this solution was 58.6 ppm including Ap. The powder obtained from this contains Ap58.6%. Moreover, when elemental analysis of this powder was performed, they were C:16.7%, H:3.5%, O:50.1%, P:7.2%, Zn:22.5%, and Mg:<0.1%. From these, this powder is 99% or more of purity as Ap<sub>2</sub> Zn<sub>3</sub> and 9H<sub>2</sub> O. In addition, especially, as long as there was no notice, in the following examples 1 and 2 of a trial, and the example 3, the L-ascorbic acid-2-phosphoric-acid zinc salt obtained by this example was used.

[0014] (Example 1 of a trial) Stability was compared with stability L-ascorbic acid-2-phosphoric-acid zinc salt and a L-ascorbic acid-2-magnesium phosphate salt. It dissolved in the buffer solution (50mM acetic-acid-NaOH, pH5, or 50mM(s) Tris-HCl pH8) so that it might become about 0.1%, and 50 degrees C of each salt were saved for 476 hours. The L-ascorbic acid-2-phosphoric-acid concentration before and behind preservation was analyzed by the HPLC method.

[0015]

[Table 1]

L-アスコルビン酸-2-リン酸塩	安定性 (100%=保存前濃度)	
	pH5	pH8
L-アスコルビン酸-2-リン酸亜鉛塩 (実施例1)	91	93
L-アスコルビン酸-2-リン酸亜鉛塩 (実施例2)	92	95
L-アスコルビン酸-2-リン酸マグネシウム塩	82	95

As for the L-ascorbic acid-2-phosphoric-acid zinc salt of this invention, stability hardly falls also under the acescence.

[0016] (Example 2 of a trial) Antibacterial [ NUTRIENT ] 5ml of culture media which added 0.1% of L-ascorbic acid-2-phosphate to BROTH (product made from DIFCO), and prepared pH to 6.8 by the hydrochloric acid or the sodium hydroxide is used, and it is a trial bacillus About 107 Test tube culture was inoculated and carried out for 37-degree-C 24 hours so that it might be set to an individual/ml. It considered as + after culture what the rise of turbidity was accepted in, and considered as - at the thing without that right, and the result was shown in Table 2. In addition, the same trial was also performed using the culture medium which does not add L-ascorbic acid-2-phosphate as control.

[0017]

[Table 2]

L-アスコルビン酸-2-リン酸塩	試験菌	
	大腸菌 (K-12株)	枯草菌 (168株)
亜鉛塩 (実施例1)	-	-
亜鉛塩 (実施例2)	-	-
マグネシウム塩	+	+
ナトリウム塩	+	+
無添加	+	+

The L-ascorbic acid-2-phosphoric-acid zinc salt of this invention has antibacterial.

[0018] (Example 3) One example of the constituent as cosmetics cosmetics is shown below.

[Table 3]

成 分	重量%
(A)	
流動パラフィン	5.0
ヘキサラン (共栄化学工業株製)	3.0
パラフィン	4.0
ピーズワックスHP (共栄化学工業株製)	4.0
ソルビタンモノステアレート	1.0
ポリオキシエチレン (5) ソルビタンモノステアレート	3.0
グリセリンモノステアレート	1.0
(B)	
グリセリン	4.0
L-アスコルビン酸-2-リン酸亜鉛塩 (実施例1)	3.0
$\beta$ -シクロデキストリン	1.0
水	70.8
(C)	
香料	0.2

It mixes and stirs, after heating the above-mentioned (A) component and the (B) component at 80 degrees C, respectively. The (C) component after cooling was added to 50 degrees C, stirring mixing was carried out further, and the uniform cream was prepared.

[0019]

[Effect of the Invention] The L-ascorbic acid-2-phosphoric-acid zinc salt of this invention has the high stability under solubility and the acescence, and has antibacterial. By using this for cosmetics, physic pharmaceutical preparation, agricultural-chemicals pharmaceutical preparation, animal drug pharmaceutical preparation, food, and feed, solubility and stability are improved and vitamin-C content pharmaceutical preparation with antibacterial is obtained.

[Translation done.]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-1487

(43) 公開日 平成11年(1999) 1月6日

(51) Int.Cl.<sup>5</sup>

識別記号

F I

C 0 7 F 9/655

C 0 7 F 9/655

A 0 1 N 57/16

1 0 1

A 0 1 N 57/16

1 0 1 A

A 2 3 K 1/16

3 0 3

A 2 3 K 1/16

3 0 3 C

A 2 3 L 3/3553

A 2 3 L 3/3553

A 6 1 K 7/00

A 6 1 K 7/00

E

審査請求 未請求 請求項の数10 O L (全 5 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号

特願平9-153972

(22) 出願日

平成9年(1997) 6月11日

(71) 出願人 000002004

昭和電工株式会社

東京都港区芝大門1丁目13番9号

(72) 発明者 鈴木 雅博

千葉県千葉市緑区大野台1丁目1番1号

昭和電工株式会社総合研究所内

(72) 発明者 続木 敏

千葉県千葉市緑区大野台1丁目1番1号

昭和電工株式会社総合研究所内

(74) 代理人 弁理士 矢口 平

(54) 【発明の名称】 L-アスコルビン酸-2-リン酸亜鉛塩及びその製造方法

(57) 【要約】

【課題】 溶解性に優れ、また弱酸性下でも安定性のよいL-アスコルビン酸-2-リン酸塩を提供すること。

【解決手段】 L-アスコルビン酸-2-リン酸亜鉛塩、及びその含水塩。上記の化合物はL-アスコルビン酸-2-リン酸の亜鉛塩以外の塩をイオン交換等により亜鉛に置換することにより得ることができる。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 L-アスコルビン酸-2-リン酸亜鉛塩。

【請求項2】 L-アスコルビン酸-2-リン酸亜鉛塩の含水塩。

【請求項3】 陽イオンの全電荷の95%以上が亜鉛由来であり、かつ陰イオンの全電荷の95%以上がL-アスコルビン酸-2-リン酸由来である請求項1または2記載のL-アスコルビン酸-2-リン酸亜鉛塩。

【請求項4】 L-アスコルビン酸-2-リン酸の亜鉛以外の塩を亜鉛塩に置換することにより請求項1または請求項3記載のL-アスコルビン酸-2-リン酸亜鉛塩を製造する方法。

【請求項5】 イオン交換を用いることを特徴とする請求項4記載のL-アスコルビン酸-2-リン酸亜鉛塩の製造方法。

【請求項6】 請求項1～3記載のL-アスコルビン酸-2-リン酸亜鉛塩を有効成分として含有する組成物。

【請求項7】 組成物が、化粧品、医薬製剤、農薬製剤、動物薬製剤、食品、飼料より選ばれる少なくとも一つである請求項6記載の組成物。

【請求項8】 請求項1～3記載のL-アスコルビン酸-2-リン酸亜鉛塩を有効成分として含有するビタミンC剤。

【請求項9】 少なくとも化粧品、医薬製剤、農薬製剤、動物薬製剤、食品あるいは飼料のいずれかに請求項1～3記載のL-アスコルビン酸-2-リン酸亜鉛塩を配合し、人または動物に投与することを特徴とするビタミンCの供給方法。

【請求項10】 少なくとも化粧品、医薬製剤、農薬製剤、動物薬製剤、食品あるいは飼料のいずれかに請求項1～3記載のL-アスコルビン酸-2-リン酸亜鉛塩を配合し、少なくとも抗菌、防腐、防臭、または、ふけ防止のいずれかに使用する方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は新規なL-アスコルビン酸-2-リン酸塩、その製造方法、及びその使用方法等に関する。更に詳しくは、L-アスコルビン酸-2-リン酸塩で溶解性、安定性を向上させ、溶解時のpHがアルカリ性に片寄ることはなく、抗菌性を持ち合わせたL-アスコルビン酸-2-リン酸亜鉛塩およびその含水塩（以下、特に断りのない限り含水塩を含め「L-アスコルビン酸-2-リン酸亜鉛塩」と記載する）、それらの製造方法及びそれらの使用方法に関する。該塩を用いることにより溶解性、安定性、抗菌性（防腐、防臭、ふけ防止効果等の性質を含む）を向上させた弱酸性でも安定なL-アスコルビン酸-2-リン酸含有製剤（例えば、化粧品、医薬製剤、農薬製剤、動物薬製剤、食品、飼料など）を得ることができる。

## 【0002】

【従来の技術】L-アスコルビン酸（ビタミンC）は過酸化脂質抑制、コラーゲン形成促進、メラニン形成遅延、免疫機能増強等数多くの作用があり、従来からそれらの目的で医薬、農薬、動物薬、食品、飼料、化粧品等の分野で使われ、L-アスコルビン酸を含有する製剤が多く市販されている。しかしながら、L-アスコルビン酸は、経時安定性が悪く、必ずしもそれら製剤を使用してもビタミンCの効果を十分得られていない。そこで、安定性を改善するために酸化を受け易い2, 3位のエンジオール部水酸基をグリコシル化した誘導体（例えば特開平5-117290号公報）やリン酸エステル化した誘導体（例えば特公昭52-18191号公報、特開平2-279690号公報等）などが提案されている。しかし、L-アスコルビン酸-2-グリコシド塩類はL-アスコルビン酸-2-リン酸エステル塩類と比べると生体内（特にヒト）でのL-アスコルビン酸への変換は遅く、即効性がないと同時に十分なビタミンC効果を得にくいという重大な欠点を有している。

【0003】L-アスコルビン酸-2-リン酸塩類は、即効性があり、十分なビタミンC効果を得易いが、従来知られているL-アスコルビン酸-2-リン酸塩はMg塩、Ca塩、Na塩等であり、これらの塩のうち、安定性の優れたL-アスコルビン酸-2-リン酸マグネシウム塩は溶解性が十分高いとは言えず30%以上の濃度の水溶液を調製するのは困難である。カルシウム塩はほとんど水に溶解しない。また、十分に溶解性の改善されたL-アスコルビン酸-2-リン酸ナトリウム塩は容易に30%程度の濃度の水溶液を得ることができるが、同マグネシウム塩ほどの安定性はない。また、それらいずれの塩も溶解時のpHは8～10前後のアルカリ性を呈し、弱酸性にpHを調製した場合安定性が低下する欠点を有していた。以上の様なL-アスコルビン酸誘導体が提案されているが、溶解性が優れ、弱酸性でも十分に安定なL-アスコルビン酸-2-リン酸塩は未だ得られていない。一般に塩を得る場合、酸、塩基の中和を利用することが多い。しかし、L-アスコルビン酸-2-リン酸溶液は強い酸性を示し不安定であるため、L-アスコルビン酸-2-リン酸塩の工業的規模の製造においてこのような方法は不利である。

## 【0004】

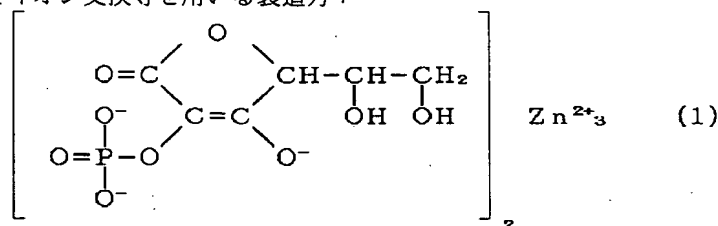
【発明が解決しようとする課題】本発明は、溶解性に優れ、また弱酸性下でも安定性の十分改善されたL-アスコルビン酸-2-リン酸塩を提供することである。更に抗菌効果を併せ持つ該塩を提供することでもある。また、L-アスコルビン酸-2-リン酸亜鉛塩を製造する方法、化粧品、医薬製剤、農薬製剤、動物薬製剤、食品、飼料などに用い、ビタミンCの作用や抗菌、防腐、防臭、または、ふけ防止効果等を高める方法を提供することであ



る。

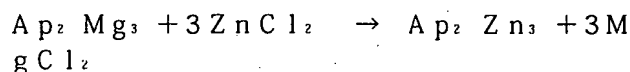
# 【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者らは上述の事情に鑑み鋭意研究した結果、従来知られていなかったＬ－アスコルビン酸－２－リン酸亜鉛塩は、溶解性および弱酸性下での安定性が十分改善され、更に抗菌（防腐）効果を併せ持つ化合物であることを見出した。本発明の化合物の製造方法は、例えば可溶性Ｌ－アスコルビン酸－２－リン酸塩を原料としてイオン交換等を用いる製造方\*



$\text{Ap}_2\text{Zn}_3$  は白色の粉末であり、無水物または含水塩として得ることができる。含水塩は  $\text{Ap}_2\text{Zn}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$  と考えられる。

【0007】本発明のＬ－アスコルビン酸－２－リン酸亜鉛塩及びその含水塩は、好ましくは陽イオンの全電荷の 95% 以上が亜鉛由来であり、かつ陰イオンの全電荷の 95% 以上がＬ－アスコルビン酸－２－リン酸由来である。従って全量として上記の陽イオン及び陰イオンが含まれていればよく、それには  $\text{Ap}_2\text{Zn}_3$  が 95% 以上存在する場合の他、例えば 1 部  $\text{Ap}_2\text{Zn}_2\text{Mg}$  等が存在するが、全体の亜鉛イオンとして 95% 以上になる場合が挙げられる。本発明のＬ－アスコルビン酸－２－リン酸亜鉛塩の製造方法は、例えば可溶性Ｌ－アスコルビン酸－２－リン酸の亜鉛以外の塩（ $\text{Ap}_2\text{Mg}_3$  等）を原料として  $\text{Mg}$  等の元素を化学反応あるいはイオン交換等により亜鉛元素に置換する方法が挙げられる。またこれらと精製法とを組み合わせることもできる。化学反応としては、例えば



などがある。イオン交換を用いる製造方法では、原料の可溶性Ｌ－アスコルビン酸－２－リン酸塩は必ずしも精製されたものでなくてもよく、例えばＬ－アスコルビン酸とオキシ塩化リンとを反応させて得られるＬ－アスコルビン酸－２－リン酸塩含有溶液を用いることもできる。イオン交換は、例えば陽イオン交換カラムクロマトグラフィー、陰イオン交換クロマトグラフィー等を用いることができる。

【0008】陽イオン交換カラムクロマトグラフィーを用いる場合、亜鉛型にした陽イオン交換樹脂（好ましくは強陽イオン交換樹脂）塔にＬ－アスコルビン酸－２－リン酸塩溶液を通液し、Ｌ－アスコルビン酸－２－リン酸亜鉛塩水溶液を溶離させることができる。陰イオン交換クロマトグラフィーを用いる場合、陰イオン交換樹脂

\*法、また、必要に応じてそれらと他の精製法とを組み合わせた製造方法等があるが、これらに限定されるものではない。

# 【0006】

【発明の実施の形態】Ｌ－アスコルビン酸－２－リン酸を  $\text{Ap}$  と表すと本発明の亜鉛塩は  $\text{Ap}_2\text{Zn}_3$  である。その構造は下記の式（１）の通りである。

# 【化１】

塔にＬ－アスコルビン酸－２－リン酸塩を含む溶液を通液しＬ－アスコルビン酸－２－リン酸イオンを樹脂に吸着させる。これに亜鉛塩溶液を通液し、Ｌ－アスコルビン酸－２－リン酸亜鉛塩分を分取する。なお、カラムに添加するＬ－アスコルビン酸－２－リン酸塩溶液に溶解性の低い亜鉛塩を形成する物質が含まれる場合、あらかじめそれらを除去する等の処置（例えばリン酸イオンの場合、亜鉛塩、マグネシウム塩などを添加し、沈殿除去する）をするとカラムクロマトグラフィーをより有利に行うことができる。クロマトグラフィー条件（温度、流速、添加液組成、濃度、液量など）はカラムクロマトグラフィーにおける一般的事項（カラムの規模、樹脂の物理的特性、交換容量、分離能、添加液の粘度、溶解度等）を考慮して設定すればよい。得られたＬ－アスコルビン酸－２－リン酸亜鉛を含む溶液より、そのままあるいは有機溶媒沈殿等を経て、噴霧乾燥、減圧乾燥、凍結乾燥等で溶媒を除去することによりＬ－アスコルビン酸－２－リン酸亜鉛塩の粉末が得られる。有機溶媒沈殿を用いＬ－アスコルビン酸－２－リン酸亜鉛塩の粉末を得る場合、陰イオン交換法でカラムに添加する亜鉛塩は有機溶媒への溶解性の高い塩（例えば、有機溶媒としてアセトンを用いる場合、塩化亜鉛、プロピオン酸亜鉛など）を用いると純度的により有利となる。

【0009】このようにして得られたＬ－アスコルビン酸－２－リン酸亜鉛塩は溶解性が優れ 50% 以上の水溶液を調製することは容易である。また、本発明のＬ－アスコルビン酸－２－リン酸亜鉛塩は弱酸性下でも安定性に優れ、このような pH 領域でも安定性の十分改善されたＬ－アスコルビン酸－２－リン酸塩含有組成物を得ることができる。更に抗菌効果（防腐、防臭、ふけ防止効果等を含む）を併せ持つ組成物も得られる。また組成物を人や動物に投与することによりビタミン C を有効に供給することができる。このような組成物としては例えば、化粧料、医薬製剤、農薬製剤、動物薬製剤、食品、

飼料等がある。これらの組成物の成分、それに添加する  
 L-アスコルビン酸-2-リン酸亜鉛塩の添加量は従来の  
 L-アスコルビン酸-2-リン酸塩を使用する場合と  
 同様でよい。

#### 【0010】

【実施例】以下、本発明の実施例を挙げて更に詳しく説  
 明するが、本発明はこれら実施例によって何ら制限され  
 るものではない。以下の実施例、試験例では、L-アス  
 コルビン酸-2-リン酸またはそのイオンの分析は、濃  
 度既知のApを含む溶液（L-アスコルビン酸-2-リン  
 酸マグネシウム塩で調製）をスタンダードとしSho  
 dex IEC DEAE-825によるHPLC法  
 （酢酸アンモニウム 10mM→1M グラジエント、  
 A265nmで検出）で行い、元素分析はICP発光  
 法、蛍光光度法、イオンクロマトグラフィー法で行っ  
 た。また、試薬類は特に指定のない限り市販試薬を用い  
 た。

【0011】（実施例1）窒素雰囲気下で、L-アスコ  
 ルビン酸10gを水135mlとピリジン15gとの混  
 合溶媒に溶解し、0℃に冷却し、12%（重量%、以下  
 同じ）水酸化カリウム溶液でpH11.5にした。オキ  
 シ塩化リン15gを液温を0～5℃に保ちながら定量ポ  
 ンプにて添加した。添加の間、pHは12%水酸化カリ  
 ウム溶液で11.45～11.55に保った。添加終了  
 後、そのままの温度で、10分間攪拌後、これに1.5  
 M塩化マグネシウム溶液70mlを徐々に添加し、さら  
 に30分間攪拌した後、沈殿物を吸引ろ過で除去した。

【0012】この溶液を、OH型にした陰イオン交換樹  
 脂ダイヤイオン SA 10A（三菱化成、商品名）カ  
 ラム2.5cmφ×50cmに添加し、水1Lで洗浄し  
 た。通液方向を反転し、3M塩化亜鉛溶液250mlを  
 10ml/minで添加し、溶離液250mlを集め  
 た。これにアセトン1Lを徐々に加え、30分間攪拌  
 後、沈殿物を吸引ろ過で集め、200mlのアセトンで  
 3回洗浄し、真空乾燥し粉末4.3gを得た。この粉末  
 を100ppmとなるように精製水に溶解し、前記HP  
 LC法で分析したところ、この溶液はApを含み、濃度\*

\*は56.7ppmであった。これより得られた粉末はA  
 p56.7%を含む。またこの粉末の元素分析を行った  
 ところ、C:16.2%, H:3.6%, O:50.2  
 %, P:7.0%, Zn:22.3%, Mg:0.1  
 %, Cl:0.4%, K:<0.1%であった。これら  
 より、この粉末は $Ap_2 \cdot Zn_3 \cdot 10H_2O$ として純度  
 95%以上である。

【0013】（実施例2）陽イオン交換樹脂ダイヤイ  
 オン SK 1B（三菱化成、商品名）カラム5cmφ×  
 25cmに1M硫酸1.5L、水0.5L、1M硫酸亜  
 鉛1L、水2Lを20ml/minで順次添加し、樹脂  
 を亜鉛型にした。これにL-アスコルビン酸PM（L-  
 アスコルビン酸-2-リン酸マグネシウム塩、昭和電工  
 （株）、商品名）の10%水溶液0.5L、水0.5L  
 を10ml/minで順次添加し、溶離液1Lを集め  
 た。集めた溶離液を凍結乾燥し、粉末52gを得た。こ  
 の粉末を100ppmとなるように精製水に溶解し、前  
 記HPLC法で分析したところ、この溶液はApを含  
 み、濃度は58.6ppmであった。これより得られた  
 粉末はAp58.6%を含む。またこの粉末の元素分析  
 を行ったところ、C:16.7%, H:3.5%, O:  
 50.1%, P:7.2%, Zn:22.5%, Mg:  
 <0.1%であった。これらより、この粉末は $Ap_2 \cdot Zn_3 \cdot 9H_2O$ として純度99%以上である。なお特に  
 断りのない限り、以下の試験例1、2、実施例3では本  
 実施例で得られたL-アスコルビン酸-2-リン酸亜鉛  
 塩を用いた。

#### 【0014】（試験例1）安定性

L-アスコルビン酸-2-リン酸亜鉛塩とL-アスコル  
 ビン酸-2-リン酸マグネシウム塩とで安定性の比較を  
 した。各塩を約0.1%となるように緩衝液（50mM  
 酢酸-NaOH、pH5または50mM Tris-  
 HCl、pH8）に溶解し、50℃、476時間保存し  
 た。保存前後のL-アスコルビン酸-2-リン酸濃度を  
 HPLC法で分析した。

#### 【0015】

##### 【表1】

L-アスコルビン酸-2-リン酸塩	安定性（100%=保存前濃度）	
	pH5	pH8
L-アスコルビン酸-2-リン酸亜鉛塩	91	93
L-アスコルビン酸-2-リン酸亜鉛塩 （実施例1）	92	95
L-アスコルビン酸-2-リン酸亜鉛塩 （実施例2）	82	95
L-アスコルビン酸-2-リン酸マグネ シウム塩		

本発明のL-アスコルビン酸-2-リン酸亜鉛塩は弱酸  
 性下でもほとんど安定性が低下しない。

#### 【0016】（試験例2）抗菌性

NUTRIENT BROTH（DIFCO社製）にL-  
 アスコルビン酸-2-リン酸塩類0.1%を添加し塩  
 酸または水酸化ナトリウムでpHを6.8に調製した培  
 地5mlを用い、試験菌を約 $10^7$ 個/mlとなるよう

に接種し37℃24時間試験管培養した。培養後、濁度  
 の上昇が認められたものに+、そうでないものに-と  
 し、結果を表2に示した。なお、コントロールとしてL-  
 アスコルビン酸-2-リン酸塩類を添加しない培地を  
 用いて同様な試験も行った。

#### 【0017】

##### 【表2】

7 L-アスコルビン酸-2-リン酸塩	8 試験菌 大腸菌 (K-12株)      枯草菌 (168株)
亜鉛塩 (実施例1) 亜鉛塩 (実施例2) マグネシウム塩 ナトリウム塩 無添加	-      - +      + +      + +

本発明のL-アスコルビン酸-2-リン酸亜鉛塩は抗菌性  
性を有している。      \*化粧料としての組成物の1例を下記に示す。

【表3】

【0018】 (実施例3) 化粧料

\*

成 分	重量%
(A) 流動パラフィン ヘキサラン (共栄化学工業株製) パラフィン ビーズワックスHP (共栄化学工業株製) ソルビタンモノステアレート ポリオキシエチレン (5) ソルビタンモノステアレート グリセリンモノステアレート	5.0 3.0 4.0 4.0 1.0 3.0 1.0
(B) グリセリン L-アスコルビン酸-2-リン酸亜鉛塩 (実施例1) β-シクロデキストリン 水	4.0 3.0 1.0 70.8
(C) 香料	0.2

上記 (A) 成分および (B) 成分をそれぞれ80℃に加  
熱した後、混合し、攪拌する。50℃まで冷却後 (C)  
成分を加えて更に攪拌混合し、均一なクリームを調製し  
た。

【0019】

【発明の効果】 本発明のL-アスコルビン酸-2-リン酸\*

\*酸亜鉛塩は、溶解性および弱酸性下での安定性が高く、  
抗菌性を併せ持つ。これを、化粧料、医薬製剤、農薬製  
剤、動物薬製剤、食品、飼料に用いることにより、溶解  
性、安定性が改善され、抗菌性を持つビタミンC含有製  
剤が得られる。

フロントページの続き

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>A 61 K 7/36  
31/665

識別記号

A D Z  
A D K  
A F C

F I

A 61 K 7/36  
31/665A D Z  
A D K  
A F C